

### 多能性の分子基盤

丹羽仁史

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 多能性幹細胞研究チーム

多細胞生物における個々の細胞の表現型は、特定のセットの転写因子と標的遺伝子ゲノムのエピジェネティック制御により実現される特定の遺伝子発現パターンにより規定されている。ES細胞などがある多能性も細胞表現型の一つであり、同様の規定がなされている。しかし、多能性幹細胞では、エピジェネティック制御の寄与は極めて少なく、転写因子が主要な規定因子である事は、複数の転写因子の導入により分化細胞に多能性を賦与できることから明らかである(1)。では、これら複数の転写因子は、どのようにして機能しているのだろうか？これら転写因子を強制発現させる外来遺伝子の導入が、最終的にはこれら転写因子をコードする内在遺伝子を活性化し、さらには外来遺伝子発現が抑制されてもなおこれらの内在遺伝子の発現が維持されるという事実は、これらの転写因子をコードする遺伝子群が、自己活性化ならびに相互活性化機構により、自律的に安定化出来るネットワークを形成していることを強く示唆する(2,3)。一方で、この転写因子ネットワークは、外来性シグナルによる制御を受け、分化すべき場面ではシャットダウンされなければならない。マウスES細胞では、その多能性維持はサイトカインLIFにより制御されているので、LIFシグナルは、多能性を維持する転写因子ネットワークを維持するとともに、その除去後はネットワークを維持させない機構を有するはずである。このような自律性と可塑性を示す多能性を維持する転写因子ネットワークはどのような構造をとっているのだろうか？我々は、この謎の解明に、大規模ゲノム解析ではなく、あえて少数の候補転写因子に絞った機能的アプローチで挑んでいる。これは、一つの分化状態を規定する転写因子ネットワークの構成因子数の推定として、ゲノムにコードされた全転写因子（約2000個）をマウスで確認される細胞表現型（250）に均等に割り振った場合の数が僅か8個に過ぎないという単純計算に基づいているのだが、皆様はどのようにお考えだろうか？まずは、最近の研究成果(4)を紹介し、ご批判を乞いたい。

- 1) Takahashi, K. and Yamanaka, S.: Cell, 126, 663-676, 2006.
- 2) Niwa, H.: Development, 134, 635-646, 2007.
- 3) Niwa, H.: Genes Dev, 21, 2671-2676, 2007.
- 4) Niwa, H. et al.: Nature, in press.